市販直後調査
2015年9月16日～2016年3月15日

2015 年 9 月作成

― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。―

新医薬品の「使用上の注意」の解説

持効型 GLP-1 受容体作動薬

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品 1)

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

TRULICITY®ATEOS®
デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

1）注意-医師等の処方箋により使用すること

販　売　元：大日本住友製薬株式会社
製造販売元：日本イーライリリー株式会社

はじめに

トルリシティ[一般名：デュラグルチド（遺伝子組換え）]は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより創薬された、持効型グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬です。
デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を用いて製造された遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による不活性化を回避し、かつ免疫原性を軽減することを目的としてGLP-1アナログ領域のアミノ酸配列が改変されています。また、GLP-1アナログ領域にIgG4 Fc領域を結合することでクリアランスを低下させ、さらに、抗体産生及び免疫学的細胞傷害の原因となる高親和性Fc受容体との相互作用を抑制するためにIgG4 Fc領域に改変が加えられています[1)]。
デュラグルチドは、膵β細胞のGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMP濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進します[2)]。また、グルカゴン分泌抑制作用及び胃内容排出遅延作用を含むGLP-1様の作用を示すと考えられます。これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度を低下させることで血糖コントロールを改善します。

トルリシティ皮下注0.75 mg アテオスは、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発されたコンビネーション医薬品（キット製品）であり、注入器の内部に、1 回分の薬液が充填されたプレフィルドシリンジがあらかじめ装填されています。米国では2014年9月に世界で初めて承認を受け、EUでは2014年11月に承認されました。
日本では、2型糖尿病患者を対象とした単独療法試験及び経口血糖降下薬との併用療法試験においてデュラグルチドの有効性及び安全性が確認されたことから、2015年7月に「2型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。

なお、日本人2型糖尿病患者24例にデュラグルチド0.75 mgを週1回反復皮下投与したときの1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチドの半減期は4.5日（108時間）でした[3)]。本冊子では、トルリシティ皮下注0.75 mg アテオスのご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

参考文献

1）Glaesner, W. et al.：Diabetes Metab Res Rev., 26, 287-296（2010）（HMN30205）
2）社内資料：in vitro におけるLY2189265の活性
3）社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験（GBDP試験）

目　次

はじめに
【効能・効果】……1
【用法・用量】……2
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】……4
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞……5
【使用上の注意】……6
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）……6
2. 重要な基本的注意……8
3. 相互作用……14
4. 副作用……16
5. 高齢者への投与……22
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……23
7. 小児等への投与……24
8. 過量投与……24
9. 適用上の注意……25
10. その他の注意……26
トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの概要……巻末

【効能・効果】

2 型糖尿病

＜解説＞

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日）に従って、食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、単独療法試験［国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）及び国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）］、並びに食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法長期投与試験［国内第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）］を実施しました。加えて、食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法試験［国内第 III 相臨床試験（GBDY 試験）］を実施しました。その結果、デュラグルチドの単独療法及び併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と設定しました。

【用法・用量】

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

＜解説＞

本剤の用法・用量は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）並びに国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の結果に基づき、設定しました。

用法（週 1 回投与）について

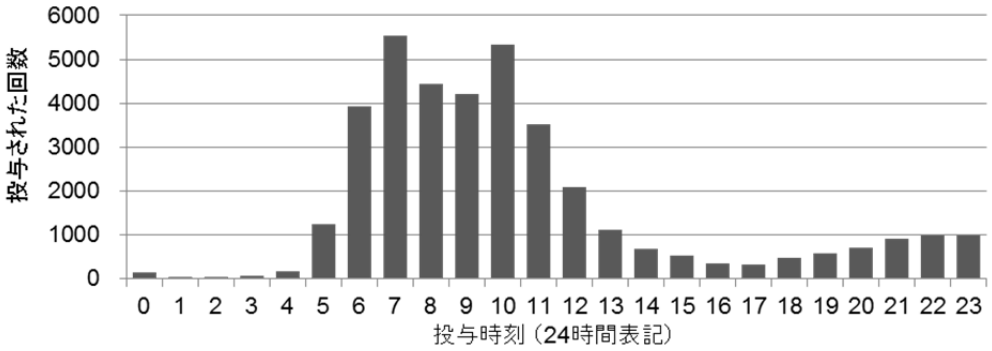
国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）において、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を皮下投与したときの薬物動態を検討しました。その結果、最高血漿中濃度到達時間は約 48 時間、消失半減期は約 4.5 日であり、持続的な薬物動態プロファイルを示しました。また、定常状態で血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示されました。以上より、本剤の週 1 回投与の妥当性が支持されました。

用法（開始時の用量漸増なしに固定用量で投与）について

国内第 II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験では、用量漸増を用いず、デュラグルチド 0.75 mg の固定用量で投与しました。その結果、認められた胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な胃腸障害の発現は認められませんでした。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかでした。以上より、1 日 1～2 回投与の GLP-1 受容体作動薬では、胃腸障害の軽減のために、投与開始時に漸増投与が必要ですが、本剤は用量漸増することなく、固定用量で投与が可能と考えられました。

用法（投与タイミング）について

国内第 III 相臨床試験では、デュラグルチド 0.75 mg の投与時刻は規定しておらず、様々な時刻に投与されました。なお、本剤は週 1 回投与の持効型の皮下注射製剤であることから、投与時刻や食前食後に関係なく投与が可能です。



国内第 III 相臨床試験（GBDP/GBDY/GBDQ 試験）でデュラグルチドが投与された時刻の分布

用量について

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択しました。

単独療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のプラセボに対する優越性が結論付けられ、さらに、リラグルチドに対する非劣性が示されました。デュラグルチドと経口血糖降下薬（SU[a]及び／又はビグアナイド）の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDY 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のインスリン グラルギンに対する非劣性及び優越性が結論付けられました。デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD[b]、α-GI[c]又はグリニド[d]）単剤の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）では、いずれの投与群でも、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF＊）まで認められました。また、これらの国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）において、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法時の忍容性及び安全性は、概して良好でした。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者での本剤 0.75 mg の妥当性が確認されました。

a：スルホニルウレア剤、b：チアゾリジン系薬剤、c：α-グルコシダーゼ阻害剤、d：速効型インスリン分泌促進剤

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けてください。

2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

＜解説＞

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けてください。

3. 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

＜解説＞

重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用してください。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。[「重要な基本的注意」(13)の項参照]

＜解説＞

本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤です。

【用法・用量】(2 ページ)、「【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(13)」(12 ページ)の項をご参照ください。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者[使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。]

＜解説＞

重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていませんが、国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されているため、重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与してください。

(2) 膵炎の既往歴のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]

＜解説＞

膵炎の既往のある患者での検討は行われていませんが、国内及び外国の臨床試験において、膵炎の報告があります。2 型糖尿病患者では、一般集団と比べて急性膵炎の発現リスクが高いことが報告されており[4)-7)]、また、その他の GLP-1 受容体作動薬においても、急性膵炎の発現が報告されています。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与してください。

「2. 重要な基本的注意(9)」(10 ページ)の項をご参照ください。

参考文献

4)Keech, A. et al.:Lancet, 366(9500), 1849-1861(2005)(HMN30393)

5)Noel, RA. et al.:Diabetes Care, 32(5), 834-838(2009)(HMN18830)

6)Girman, CJ. et al.:Diabetes Obes Metab., 12(9), 766-771(2010)(HMN19010)

7)Urushihara, H. et al.:PLoS One, 7(12), e53224(2012)

(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。]

＜解説＞

GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いですが、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、慎重に投与してください。

「3. 相互作用」(14 ページ)、「4. 副作用 (1)重大な副作用」(18 ページ)の項をご参照ください。

(4) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

＜解説＞

一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いことから設定しました。

「5. 高齢者への投与」(22 ページ)の項をご参照ください。

(5) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]

1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

3) 激しい筋肉運動

4) 過度のアルコール摂取者

＜解説＞

1) 脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして、糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られています。また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやアドレナリンによるグリコーゲン分解作用を促進します。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下等が生じ、低血糖が起こりうることが考えられています。

2) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなります。

3) 運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加します。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加します。

4) アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがあります[8)]。

参考文献

8)糖尿病療養指導の手引き(改訂第 2 版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 209-211(HMN17507)

2. 重要な基本的注意

(1) 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

＜解説＞

糖尿病用薬に一般的に記載されている注意事項です。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準をご参照ください。

(2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

＜解説＞

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本です。

(3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

＜解説＞

デュラグルチドはインスリン製剤の代替薬ではありません。類薬において、インスリン依存状態の患者(1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等)で、インスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告があるため、インスリン依存状態の患者では、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないでください。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断してください。

インスリン依存状態とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいいます。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 μg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられています[9)]。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合があります。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断してください。

参考文献

9)日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11-12, 2014-2015(HMN30394)

(4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

＜解説＞

本剤投与時には、HbA1c 値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、薬効発現の有無を確認してください。3～4 ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討してください。

＜国内第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)]＞

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の日本人 2 型糖尿病患者 280 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg 患者を週 1 回 52 週間皮下投与した結果、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 4 週時から投与 52 週時まで持続して認められました(いずれも $p<0.001$)。

＜国内第 III 相臨床試験[併用療法(GBDQ 試験)]＞

食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤(SU[a]、ビグアナイド、TZD[b]、α-GI[c] 又はグリニド [d])投与にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 394 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 52 週間併用投与した結果、いずれの併用群でも、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 14 週時から投与 52 週時(LOCF*)まで認められました(いずれも $p<0.001$)。

a:スルホニルウレア剤、b:チアゾリジン系薬剤、c:α-グルコシダーゼ阻害剤、d:速効型インスリン分泌促進剤
＊LOCF:投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

＜解説＞

経口血糖降下薬と同様の注意事項です。患者の状態により、本剤での治療が不要な状態まで改善したり、逆に血糖コントロールが乱れる場合が予想されます。患者の病態をよく観察し、本剤の投与継続の可否も含めて、治療方針を検討してください。

(6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[「薬物動態」の項参照]

＜解説＞

本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意してください。

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与した国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)では、1 回目及び 5 回目投与後の血漿中デュラグルチドの半減期は 4.5 日(108 時間)であり、投与 5 回目における $AUC_{0-168hr}$ の累積係数は 1.45 でした[3)]。

参考文献

3)社内資料:日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(GBDP 試験)

(7) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。[「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]

＜解説＞

GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いですが、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分に注意してください。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討してください。患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行ってください。なお、他のインクレチン関連薬（DPP-4 阻害剤、GLP-1 受容体作動薬）で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用による重篤な低血糖症が報告されたことから、インクレチン使用の際の Recommendation が参考文献内で紹介されています[10]。
「3. 相互作用」（14 ページ）、「4. 副作用 （1）重大な副作用」（18 ページ）の項をご参照ください。

参考文献

10)「インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」から

(8) 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[「副作用」の項参照]

＜解説＞

低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意してください。
「4. 副作用 （1）重大な副作用」（18 ページ）の項をご参照ください。

(9) 急性膵炎が発現した場合、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。

＜解説＞

国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告があります。急性膵炎が発現した場合には、本剤の投与を中止し、再投与しないでください。患者には、急性膵炎に特徴的な症状（上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等）を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導してください。

(10) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。

＜解説＞

国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されています。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応してください。

(11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[「その他の注意」の項参照]

＜解説＞

本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導してください。

「10. その他の注意(1)、(2)」(26 ページ)の項をご参照ください。

(12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

＜解説＞

本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要です。また、注入器の安全な廃棄方法の指導も必要です。

自己注射に関する留意点を以下に示します。

・投与法について十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。

・注入器の安全な廃棄方法について指導を徹底してください。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導してください。

(13) 本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。

＜解説＞

国内及び外国の臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet（CCDS）]に基づき設定しました。

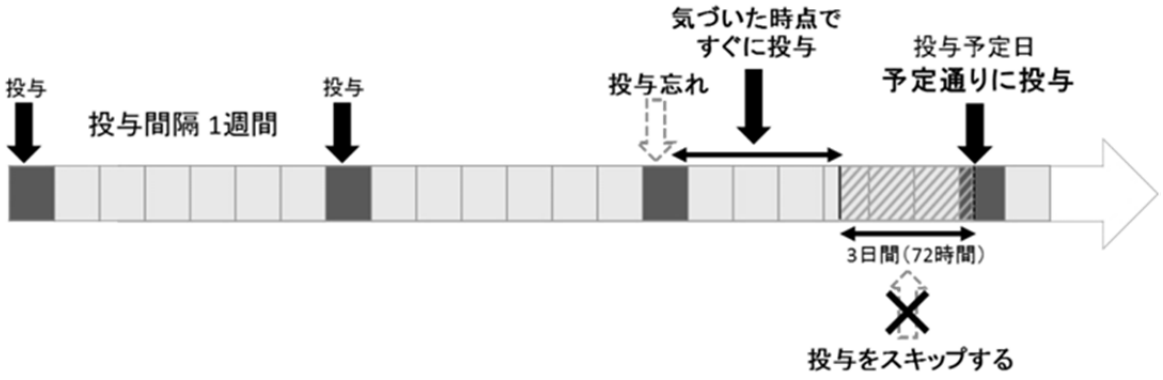
国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法（GBDP 試験）]において、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により、定常状態で血糖降下作用が 7 日間持続していることが示されており、本剤は週 1 回、食事に関係なく投与できます。

また、投与予定日に投与を忘れた場合及び投与日を変更する必要がある場合の対応について、薬物動態シミュレーションに基づき以下のように設定しました。

＜投与を忘れた場合＞

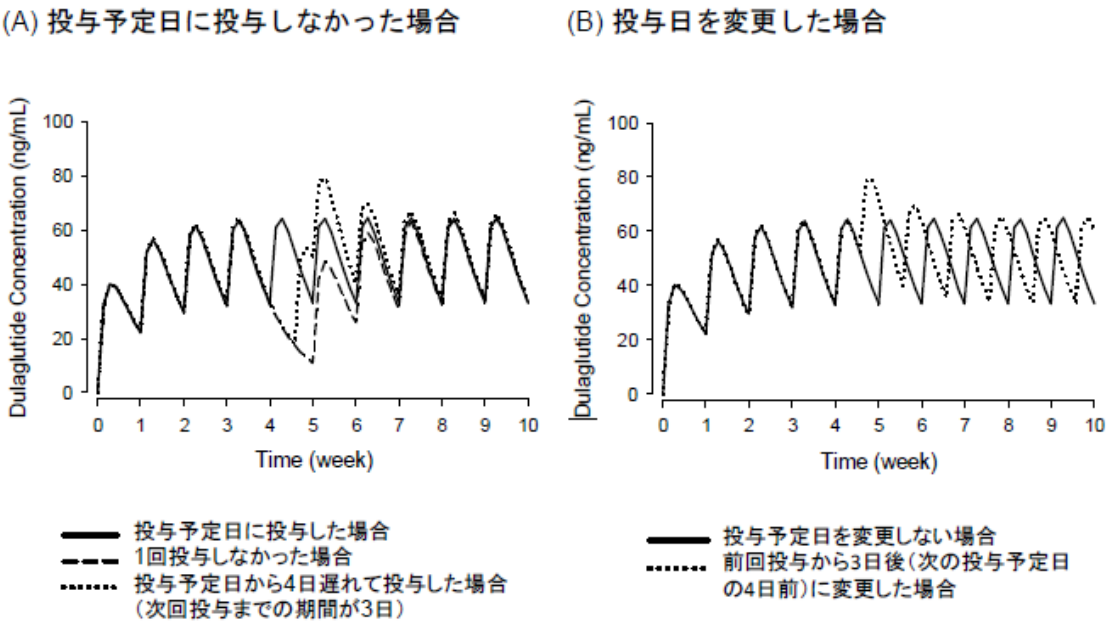
・次回投与予定日までの期間が 3 日間（72 時間）以上ある場合：
気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与してください。

・次回投与予定日までの期間が 3 日間（72 時間）未満の場合：
投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与してください。



＜週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合＞

前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けてください。



デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回の 5 回目の投与予定日に投与しなかったとき（A）及び
投与 6 回目から投与日を変更したとき（B）の定常状態での血漿中デュラグルチド濃度のシミュレーション

（14）本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

＜解説＞

デュラグルチドとインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は国内では検討されていないため、設定しました。

（15）本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

＜解説＞

デュラグルチドと DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有していますが、両剤を併用した臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性が確認されていないため、設定しました。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤　等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

＜解説＞

GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いですが、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分注意してください。

「2. 重要な基本的注意　(7)、(14)、(15)」(10、13 ページ)、「4. 副作用　(1)重大な副作用」(18 ページ)の項をご参照ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

＜解説＞

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が増強される可能性があるため、十分に注意してください。

<u>β-遮断剤</u>

低血糖時にはアドレナリンのβ_2 受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復しますが、非選択性のβ遮断剤はこの回復を阻害するといわれています [11)]。さらにβ遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性があります。

<u>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</u>

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害します [12)]。

「4. 副作用　(1)重大な副作用」(18 ページ)の項をご参照ください。

参考文献

11)田原保宏 他:臨床と薬物治療, 9(2), 176-179(1990)(HMN04294)

12)仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第 2 版, 778-779(1998)(HMN30395)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

＜解説＞

これら血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が減弱される可能性があるため、十分に注意してください。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制します。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されています。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させます。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性があります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンのt_{max}が4～5.5時間遅延したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照] 類薬（エキセナチド）で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

＜解説＞

デュラグルチドとワルファリンとの相互作用試験（GBCS 試験）において、デュラグルチドの胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} が S-ワルファリンで 4 時間、R-ワルファリンで 5.5 時間遅延しました。デュラグルチドによる S-ワルファリン及び R-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$、R-ワルファリンの C_{max} に対する影響は認められませんでした。S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗幾何平均値はデュラグルチド併用投与により約 22%低下しましたが、プロトロンビン時間の国際標準化比（International normalized ratio：INR）の最大値（INR_{max}）の変化はありませんでした。また、デュラグルチド併用投与により、INR の AUC（AUC_{INR}）のわずかな増加（約 2%）が認められましたが、その変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられました。なお、類薬（エキセナチド）で出血を伴う INR 増加が報告されているため本項目を設定しました。

4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例(29.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例(6.2%)、悪心 56 例(6.1%)、下痢 53 例(5.8%)であった。(承認時)

＜解説＞

承認時までに国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDY 及び GBDQ 試験)]において、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与した安全性評価対象症例 917 例中 272 例(29.7%)に認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を〔表 1〕(17 ページ)に示します。

〔表 1〕

国内第 III 相臨床試験（GBDP/GBDY/GBDQ 試験）での副作用発現割合一覧表

（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver17.0）	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
発現例数（%）	**193 (33.6)**	**79 (23.1)**	**272 (29.7)**
血液およびリンパ系障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
貧血	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
赤血球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	**7 (1.2)**	**1 (0.3)**	**8 (0.9)**
頻脈	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
動悸	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
回転性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**2 (0.2)**
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
網膜出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	**140 (24.3)**	**53 (15.5)**	**193 (21.0)**
便秘	40 (7.0)	17 (5.0)	57 (6.2)
悪心	43 (7.5)	13 (3.8)	56 (6.1)
下痢	40 (7.0)	13 (3.8)	53 (5.8)
腹部膨満	13 (2.3)	9 (2.6)	22 (2.4)
消化不良	16 (2.8)	4 (1.2)	20 (2.2)
嘔吐	17 (3.0)	3 (0.9)	20 (2.2)
腹部不快感	10 (1.7)	9 (2.6)	19 (2.1)
胃炎	8 (1.4)	1 (0.3)	9 (1.0)
腹痛	5 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.7)
上腹部痛	3 (0.5)	3 (0.9)	6 (0.7)
放屁	2 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
胃食道逆流性疾患	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
おくび	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.3)
膵酵素異常	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常便	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
硬便	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**26 (4.5)**	**13 (3.8)**	**39 (4.3)**
注射部位そう痒感	8 (1.4)	4 (1.2)	12 (1.3)
注射部位反応	2 (0.3)	4 (1.2)	6 (0.7)
注射部位紅斑	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.4)
疲労	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
注射部位皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬結	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
注入部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位過敏反応	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
発熱	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
胆管結石	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
脂肪肝	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver17.0）	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
感染症および寄生虫症	**4 (0.7)**	**1 (0.3)**	**5 (0.5)**
帯状疱疹	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	**45 (7.8)**	**12 (3.5)**	**57 (6.2)**
リパーゼ増加	27 (4.7)	6 (1.8)	33 (3.6)
アミラーゼ増加	7 (1.2)	2 (0.6)	9 (1.0)
膵酵素増加	7 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.8)
体重減少	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
血圧上昇	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚テスト陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	**20 (3.5)**	**4 (1.2)**	**24 (2.6)**
食欲減退	19 (3.3)	4 (1.2)	23 (2.5)
高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (0.9)**	**0 (0.0)**	**5 (0.5)**
背部痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結節性変形性関節症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.2)**	**3 (0.9)**	**4 (0.4)**
胃腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
膵癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	**10 (1.7)**	**2 (0.6)**	**12 (1.3)**
頭痛	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
浮動性めまい	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
坐骨神経痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
興味の減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (0.3)**	**1 (0.1)**
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.5)**	**6 (1.8)**	**9 (1.0)**
そう痒症	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.4)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
白斑症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
末梢冷感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

(1)重大な副作用

低血糖：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]

また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

＜解説＞

本剤の投与により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがあります。

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（デュラグルチド 0.75 mg 投与）における低血糖症の発現割合は、単独療法（GBDP 試験、52 週時）では 280 例中 8 例（2.9%）、SU[a] 及び／又はビグアナイドとの併用療法（GBDY 試験、26 週時）では 181 例中 47 例（26.0%）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDQ 試験、52 週時）では SU 併用群 131 例中 44 例（33.6%）、ビグアナイド併用群 61 例中 2 例（3.3%）、α-GI[b] 併用群 65 例中 4 例（6.2%）、TZD[c] 併用群 66 例中 4 例（6.1%）、グリニド[d] 併用群 71 例中 7 例（9.9%）であり、特に SU との併用により、多く発現することが報告されています。なお、いずれの投与群においても重症低血糖症（低血糖症のうち、その治療に他人の介助が必要となるもの）は認められませんでした。

外国で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（デュラグルチド 0.75 mg 投与）における低血糖症の発現割合は、単独療法（GBDC 試験、52 週時）では 270 例中 30 例（11.1%）、メトホルミン及びグリメピリドとの併用療法（GBDB 試験、78 週時）では 272 例中 154 例（56.6%）、インスリン リスプロとの併用療法（GBDD 試験、26 週時）では 293 例中 258 例（88.4%）であり、インスリン製剤との併用で低血糖がより多く発現することが報告されています。

また、DPP-4 阻害剤で、SU との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されています[13)]。

以上より、低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用しているインスリン製剤、経口血糖降下薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、ショ糖（α-GI 併用時はブドウ糖）を投与するなどの適切な処置を行ってください。

「2. 重要な基本的注意 (7)、(8)、(14)、(15)」(10、13 ページ)の項をご参照ください。

a：スルホニルウレア剤、b：α-グルコシダーゼ阻害剤、c：チアゾリジン系薬剤、d：速効型インスリン分泌促進剤

参考文献

13）岩倉敏夫 他：糖尿病, 53(7), 505-508（2010）（HMN19000）

(2)重大な副作用(類薬)

急性膵炎:急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。

＜解説＞

国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告があり、類薬で「急性膵炎」が「重大な副作用」の項で注意喚起されていることから設定しました。

「2. 重要な基本的注意(9)」の項(10 ページ)をご参照ください。

腸閉塞:腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜解説＞

国内臨床試験(GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)では、消化管閉塞は認められませんでした。また、外国臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、デュラグルチド投与による発現リスクの増加は示唆されませんでしたが、類薬で「腸閉塞」が「重大な副作用」の項で注意喚起されていることから設定しました。

(3)その他の副作用

副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
循環器			心拍数増加[注2)]	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック[注3)]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1）外国臨床試験において報告された事象

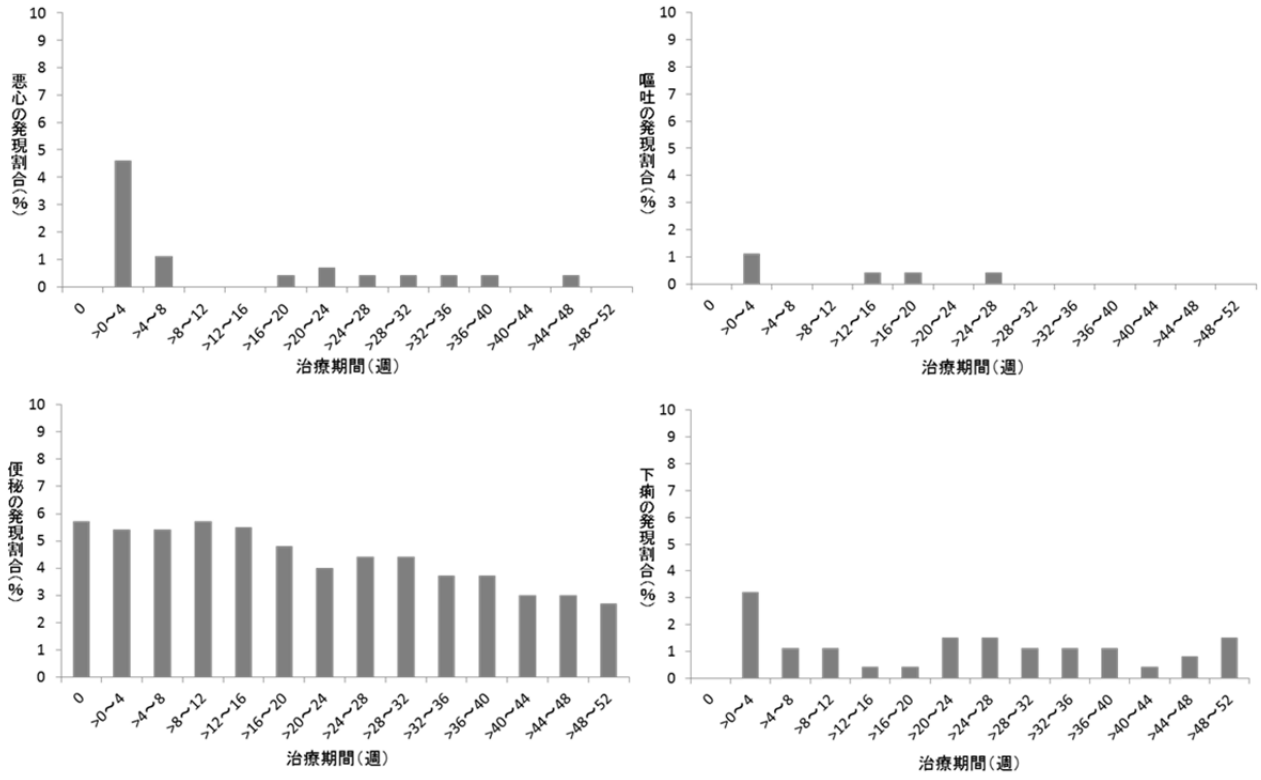
注2）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

＜解説＞

承認時までに国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet（CCDS）]に基づき設定しました。

（参考-1）



デュラグルチド 0.75 mg 投与群の投与時期別の胃腸障害[注)]の発現割合（安全性解析対象集団）

（単剤療法：GBDP 試験） 注）治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む

（参考-2）

デュラグルチド0.75 mg投与群、プラセボ／デュラグルチド0.75 mg投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの群で2.0%以上発現した有害事象[注)]の発現時期別の発現例数（安全性解析対象集団、デュラグルチド投与群）

（GBDP試験：52週間） 注）治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む

器官別大分類 基本語	デュラグルチド0.75 mg投与群				
	合計 (N=280) n(%)	～3ヵ月[a] (N=280) n	4～6ヵ月[a] (N=273) n	7～9ヵ月[a] (N=269) n	10ヵ月～[a] (N=265) n
全有害事象	**185 (66.1)**	**109**	**43**	**21**	**12**
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	8 (2.9)	2	1	2	3
治験薬の中止に至った有害事象	11 (3.9)	6	0	4	1
胃腸障害	**76 (27.1)**	**49**	**13**	**6**	**8**
便秘	22 (7.9)	17	2	3	0
下痢	20 (7.1)	11	5	1	3
悪心	17 (6.1)	13	2	1	1
腹部膨満	12 (4.3)	7	0	0	5
腹部不快感	9 (3.2)	7	2	0	0
大腸ポリープ	5 (1.8)	2	0	2	1
齲歯	4 (1.4)	2	0	1	1
上腹部痛	4 (1.4)	4	0	0	0
消化不良	4 (1.4)	4	0	0	0
腹痛	3 (1.1)	1	1	0	1
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	0	1	1
胃炎	2 (0.7)	2	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**16 (5.7)**	**6**	**3**	**5**	**2**
注射部位そう痒感	5 (1.8)	2	2	0	1
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1	0	0
疲労	1 (0.4)	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	**80 (28.6)**	**33**	**28**	**12**	**7**
鼻咽頭炎	52 (18.6)	17	19	10	6
胃腸炎	8 (2.9)	4	1	0	3
気管支炎	7 (2.5)	3	3	0	1
咽頭炎	3 (1.1)	2	1	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**17 (6.1)**	**10**	**2**	**4**	**1**
挫傷	4 (1.4)	1	1	1	1
熱傷	1 (0.4)	1	0	0	0
上顎炎	0 (0.0)	0	0	0	0
臨床検査	**26 (9.3)**	**3**	**7**	**8**	**8**
リパーゼ増加	10 (3.6)	1	3	4	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	0	0	1	2
代謝および栄養障害	**6 (2.1)**	**3**	**2**	**0**	**1**
食欲減退	2 (0.7)	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**34 (12.1)**	**8**	**13**	**8**	**5**
背部痛	8 (2.9)	2	1	4	1
筋肉痛	1 (0.4)	0	0	0	1
神経系障害	**16 (5.7)**	**6**	**5**	**5**	**0**
頭痛	2 (0.7)	1	0	0	1
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	1	1	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	1	0	0
精神障害	**2 (0.7)**	**1**	**0**	**1**	**0**
不眠症	1 (0.4)	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11 (3.9)**	**5**	**4**	**2**	**0**
上気道の炎症	4 (1.4)	2	1	1	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.7)	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	**18 (6.4)**	**9**	**3**	**3**	**3**
そう痒症	4 (1.4)	3	0	0	1
蕁麻疹	0 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	**7 (2.5)**	**5**	**0**	**2**	**0**
高血圧	7 (2.5)	5	0	2	0

N = 全被験者数、n = 発現例数

事象名 ：MedDRA/J Version 17.0

本表の対象期間に後観察期間は含まない。

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計した。各評価期間の全被験者数は、当該期間の1日目の評価被験者数を示す。

a： ～3ヵ月は1～90日の期間を、4～6ヵ月は91～180日の期間を、7～9ヵ月は181～270日の期間を、10ヵ月～は271日～の期間を集計対象とした。

GBDP試験全体集団のいずれかの投与群（プラセボ／デュラグルチド群、デュラグルチド群、リラグルチド群）において2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

＜解説＞

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定しました。

65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチド 0.5、0.75 及び 1.5 mg を週 1 回、6 週間皮下投与した外国臨床薬理試験（GBCT 試験）では、デュラグルチドの安全性及び良好な忍容性が確認され、また、デュラグルチドの薬物動態は、他の 6 試験［国内臨床試験（GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験）、外国臨床試験（GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験）］の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していました[14)]。

日本人 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与した国内第 III 相臨床試験［単独療法（GBDP 試験）、SU[a] 及び／又はビグアナイドとの併用療法（GBDY 試験）］では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、年齢（65 歳以上と 65 歳未満）による明らかな影響は見られませんでした。また、デュラグルチド投与群の有害事象の発現割合に関して、両試験で年齢による明らかな影響は見られませんでしたが、GBDY 試験の低血糖症の発現率は、デュラグルチド投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、年齢が 65 歳未満の被験者と比べて 65 歳以上の被験者で高い結果でした。

a：スルホニルウレア剤

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与です。

参考文献

14）社内資料：高齢 2 型糖尿病患者における薬物動態試験

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった。]

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していないことから設定しました。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにデュラグルチド(0.49、1.63、4.89 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、1.63 mg/kg(AUC に基づくと臨床用量の 22.5 倍)以上の用量で胎児の体重低下が認められたほか、4.89 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 71.1 倍)の胎児で生存率のわずかな低下及び骨化変異が認められましたが、催奇形性は認められませんでした [15]。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにデュラグルチド(0.04、0.12、0.41 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、0.41 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 21.2 倍)で胎児骨格に対する影響が認められましたが、催奇形性は認められませんでした [16]。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、着床から離乳期の間、妊娠ラットにデュラグルチド(0.2、0.49、1.63 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、Biel 型水迷路を用いた F1 出生児の記憶評価の試行 2 回目に、1.63 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 26.8 倍)の F1 雌で溶媒対照群と比較して統計学的に有意な回避時間の延長及びエラー数の増加が認められました。この所見は、母動物の摂餌量減少及び体重低下が認められた用量で認められました。記憶障害は記憶評価の試行 1 回目には認められず、また同用量群の F1 雄には認められませんでした [17]。新生児ラットを用いた毒性試験において、ラットにデュラグルチド(0.5、2、7 mg/kg)を生後 7 日から、3 日に 1 回皮下投与した結果、Biel 型水迷路を用いた評価において最高用量の 7 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 149 倍)で記憶障害は認められませんでした [18]。

このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられます。

参考文献

15)社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
16)社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
17)社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
18)社内資料:新生児ラットを用いた毒性試験

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

＜解説＞

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定しました。デュラグルチドの乳汁中への移行は不明です。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させてください。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

＜解説＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定しました。

8. 過量投与

(1) 徴候、症状:過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。

＜解説＞

外国臨床試験において、デュラグルチド 1.5 mg を 13 日間連続で投与された症例が報告されています。過量投与によって発現したと考えられる事象は、主に軽度又は中等度の胃腸障害(悪心、嘔吐及び鼓腸等)、重症ではない低血糖症、膵及び肝機能パラメータの増加(基準値上限の 3 倍未満)でした。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与です。

(2) 処置:過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

＜解説＞

過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行ってください。

「4. 副作用 (1)重大な副作用」(18 ページ)の項をご参照ください。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

＜解説＞

投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認してください。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。

＜解説＞

皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い腹部、大腿部又は上腕部が適切です。注射場所は毎回変更してください。

健康被験者を対象とした外国臨床薬理試験(GBCN 試験)において、腹部に皮下投与したときに対する上腕部及び大腿部に皮下投与したときのデュラグルチド 1.5 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、デュラグルチドの曝露量に対する投与部位の影響は認められませんでした。したがって、用量を調整することなく、3 つの部位(腹部、上腕部及び大腿部)への投与が可能と考えられます[19]。

参考文献

19)社内資料:投与部位の影響を評価した試験

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与です。

(3) 投与経路

本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

＜解説＞

本剤は希釈せずに必ず皮下投与してください。本剤は投与時の薬剤調製が不要です。デュラグルチドの静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内及び筋肉内に投与しないでください。

(4) 保存時

1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないこと。

＜解説＞

1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存してください。凍結した場合は、使用しないでください。

2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用してください。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないでください。

10. その他の注意

(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍(腺腫及び癌の合算)の発生頻度の増加が認められた(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上)。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。

＜解説＞

長期がん原性試験において、ラットにデュラグルチド(0.05、0.5、1.5、5 mg/kg)を週 2 回 104 週間反復皮下投与した結果、0.5 mg/kg(AUC に基づくと臨床用量の 12.2 倍)以上の用量で甲状腺 C 細胞腺腫及び C 細胞腺腫／癌(合算)の発現頻度の上昇が認められました[20)]。短期がん原性試験において、rasH2 トランスジェニックマウスにデュラグルチド(0.3、1、3 mg/kg)を週 2 回 26 週間反復皮下投与した結果、腫瘍の発生頻度の上昇は認められませんでした(3 mg/kg は AUC に基づくと臨床用量の 7.56 倍)[21)]。

参考文献

20)社内資料:ラットを用いた長期がん原性試験

21)社内資料:rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。

＜解説＞

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していません。投与に際しては十分に注意してください。

(3) 国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体(ADA)の発現率は 1.4%(13/910 例)であった。

＜解説＞

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は、単独療法(GBDP 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 340 例中 3 例(0.9%)、SU[a]剤及び／又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 176 例中 1 例(0.6%)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDQ 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 394 例中 9 例(2.3%)でした。

a:スルホニルウレア剤

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

持効型GLP-1受容体作動薬　薬価基準収載

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液　TRULICITY® ATEOS®

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号	872499

承認番号	22700AMX00701	販売開始	2015年9月
薬価収載	2015年8月	国際誕生	2014年9月

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者　2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］　3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

組成・性状

販売名		トルリシティ皮下注0.75mgアテオス
形　態		下記成分を充填した固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたキット製剤
成分・含量（1キット中）		デュラグルチド（遺伝子組換え）　0.75mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物　1.37mg 無水クエン酸　0.07mg D-マンニトール　23.2mg ポリソルベート80　0.10mg
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）
pH		6.0～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

効能・効果

2型糖尿病

用法・用量

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］　（2）膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］　（3）スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］　（4）高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］　（5）次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］　1）脳下垂体機能不全又は副腎機能不全　2）栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態　3）激しい筋肉運動　4）過度のアルコール摂取者

2. 重要な基本的注意
（1）2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。　（2）本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。　（3）本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。　（4）投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。　（5）投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。　（6）本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［「薬物動態」の項参照］　（7）本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］　（8）低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［「副作用」の項参照］　（9）急性膵炎が発現した場合、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。　（10）胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。　（11）本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「その他の注意」の項参照］　（12）本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。　（13）本剤は週1回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。　（14）本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。　（15）本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンのt_{max}が4～5.5時間遅延したとの報告がある。［「薬物動態」の項参照］ 類薬（エキセナチド）で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

4. 副作用
国内臨床試験において、安全性評価対象917例中272例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘57例（6.2%）、悪心56例（6.1%）、下痢53例（5.8%）であった。（承認時）

（1）重大な副作用
低血糖：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］
また、DPP-4阻害剤でスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

（2）重大な副作用（類薬）
急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。
腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（3）その他の副作用
副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
循環器			心拍数増加[注2)]	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック[注3)]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1）外国臨床試験において報告された事象
注2）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった。］　（2）授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。［本剤の乳汁中への移行は不明である。］

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 過量投与
（1）**徴候、症状**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。
（2）**処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意
（1）**投与時**　投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。　（2）**投与部位**　皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。　（3）**投与経路**　本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。　（4）**保存時**　1）凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。2）室温で保存する場合は、14日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また30℃を超える場所で保存しないこと。

10. その他の注意
（1）ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺C細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の12倍以上）。rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。　（2）甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。　（3）国内第Ⅲ相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は1.4%（13/910例）であった。

包　装

注射剤0.75mg/0.5mL：2キット

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成28年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

詳細は添付文書等をご参照ください。「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

2015年7月作成（第1版）

販売元（資料請求先）
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

【製品に関するお問合せ（医療関係者向け）】
くすり情報センター
TEL 0120-034-389※1
受付時間：月曜日～金曜日9:00-18:30※2
【医療情報サイト】https://ds-pharma.jp/

製造販売元（資料請求先）
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7-1-5

【製品に関するお問合せ（医療関係者向け）】
Lilly Answers リリーアンサーズ
TEL0120-360-605※1
受付時間：月曜日～金曜日8:45-17:30※2
www.lillyanswers.jp

※1 通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます。　※2 祝祭日および当社休日を除きます。

TLC-T001 (R2)
2015年9月作成